

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 084 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2507/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 20.

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 33/06

A 61 K 33/42

A 61 K 31/19

A 61 K 33/26

A 61 K 33/32

(40) A közzététel napja: 1990. 08. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 10. 30.

(72) (73) Feltalálók és szabadalmasok:

dr. Brezó Magdolna 22,5%, Veszprém (HU)

Felföldy Zsuzsa 22,5%, Veszprém (HU)

Frank Judit 6%, Veszprém (HU)

dr. Pávits László 11%, Veszprém (HU)

dr. Weltler Jánosné 11%, Veszprém (HU)

dr. Weltler János 11%, Veszprém (HU)

dr. Pávits Lászlóné 11%, Veszprém (HU)

Molnár Imre 5%, Budapest (HU)

(74) Képviselő:

Molnár Imre, Budapest

(54) Eljárás orálisan beadható, csonterősítő hatású gyógyászati készítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya orálisan beadható, csonterősítő hatású gyógyászati készítmények előállítására, amelyek foszforsavas kalciumsót, szerves kalciumsót és adott esetben nyomelemeket tartalmaznak. A találmány értelmében úgy járnak el, hogy hatóanyagként

(i) legalább egy gyógyászatilag elfogadható foszforsavas kalciumsót és

(ii) a kalcium gyógyászatilag elfogadható szerves savakkal képzett vízzoldható sói közül legalább egyet

kalciumtartalom vonatkozásában 3:1 és 1:1 közötti tömegarányban,

(iii) adott esetben vas-pentakarbonil segédanyagot és

(iiii) adott esetben nyomelemként kobalt, mangán, réz, vas és cink közül legalább egyet szervesen só formájában

összekevernek a gyógyszergyártásban az orálisan beadható készítmények előállításához szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal és önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítják az így kapott keveréket.

A találmány tárgya orálisan beadható, csonterősítő hatású készítmény előállítása.

A csontsejtek újraképzése a leépülés-felépítés egyensúlyi folyamatában az életkor előrehaladtával a leépülés irányába tolódik el. A csontritkulás (osteoporosis) gyakorlatilag népbetegség. A betegség lehet más kórfolyamatok része vagy következménye, de sok esetben az egyetlen klinikailag megfogható tényező. A kalciumpótlás ugyanakkor egymaga is csökkenti a csigolyakompresszió gyakoriságát csontritkulásban [Riggs és munkatársai: New England J. Med. 306, 446 (1982)], a jól felszívódó kalcium pedig csökkenti a csontleépülést [Schwartz és munkatársai: J. Clin. Invest., 44 1547 (1965)].

Az osteoporosis kialakulásának meghatározó oka az elégtelen kalcium- (és nyomelem-) bevitel a szervezetbe. Az osteoporosis kezelésére eddig alkalmazott gyógyászati módszerek lényege az volt, hogy nagy mennyiségű fluor bevitelle mellett kalciumsót adagolnak. Ezek a gyógyászati módszerek azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, már csak azért sem, mert a fluorból a gyógyszerkönyv által naponta engedélyezett maximális mennyiség többszörösét kellett használni és ez esetenként a toxikózis (vesekárosodás) veszélyét magában.

Egy újabb megoldás (200 933. Isz. magyar szabadalom) értelmében kalcium-karbonátot (mész-kölsztet) tartalmazó porokat használnak. Ezek a porok azonban székrekedést okoznak, ez a tünet idős emberek esetében a kellemetlen hatáson kívül a vérkeringés megterhelésével is együtt jár, ezért kifejezetten hátrányos. A porok bevétele ráadásul fullasztó, mert a viszonylag nagy mennyiségű por bejuthat a légutakba. A porokat vízzel keverve kellemetlen bevenni és a gyors ülepedés miatt nagy a veszteség.

Egy másik ismert megoldás a kalcium pótlására a kalcium tartalmú pezsgőtabletták adagolása. Igaz ugyan, hogy ezeknek a tablettáknak a bevétele kellemes, azonban sem foszfort, sem nyomelemeket nem tartalmaznak és drágák.

További ismert megoldás a Calcitonin injekció adagolása. A Calcitonin kezelés nem más, mint hormonkezelés és közvetve befolyásolja a kalciumszintet. Ez a kezelés hihetetlenül költséges, munkaigényes, illetve körülményes és drága laboratóriumi előmunkákat, szakszemélyzet igénybevételét teszi szükségessé. Profilaktikus kezelésre ez a módszer gyakorlatilag nem használható.

A 0 261 814 számú európai közrebocsátási irat gamma-linolénsav és kalcium együttes alkalmazására vonatkozik például csontritkulás kezelésére. Az itt ismertetett készítmények egyáltalán nem tartalmaznak foszfort, így nyilvánvalóan még csak utalás sem található ebben az iratban a foszforsavas só és a szerves savval képzett só kalciumtartalmának kritikus arányáról. E megoldásnak tehát lényegében hasonló hátrányai vannak, mint amilyen hátrányokra utaltunk a kalciumtartalmú pezsgőtabletták vagy a Calcitonin injekció vonatkozásában.

A 3 727 615 A1 számú német közrebocsátási irat-

ban nátrium-monofluor-foszfát és egy kalciumtartalmú komponens együttes alkalmazását ismertetik fluoridion-ellátást biztosító, csontanyagvesztés kezelésére szolgáló gyógyászati készítményekben. A példában a kalcium-karbonát mint kalciumvegyület helyett említik dikalcium-foszfát vagy szerves kalciumsók alkalmazását, tehát ebben a leírásban sincs szó egy foszforsavas kalciumsó és egy szerves kalciumsó egyidejű, kritikus arányban történő alkalmazásáról.

A 4 361 545 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan, orális beadható tablettákra vonatkozik, amelyek a hatóanyagot lassan, szabályozottan adják le azáltal, hogy a tabletták speciális összetételéből következtében a felületük szabályozott módon eródeálódik. Az itt ismertetett megoldás célja tehát nyilvánvalóan nem csontbetegségek kezelése. Az 5. példában kinidin-szulfát szabályozottan lassított leadására alkalmas gyógyászati készítményeket ismertetnek, és megemlítik a monobázisos kalcium-foszfát mint a tabletták felületének egyenletességét szabályozó komponens és a kalcium-sztearát mint a tablettázóberendezés sajtolóbélyegének fala vonatkozásában csúsztató komponens használatát. Mindkét említett komponens mennyisége (17,7%, illetve 3,88%) a készítmény össz-tömegére vonatkoztatva lényegesen kisebb, mint a tulajdonképpeni hatóanyagé, azaz a kinidin-szulfaté (70,7%), ráadásul a szerves és szerves formában kötött kalcium mennyiségi aránya (7,7:1) lényegesen és egyértelműen eltér a találmány szerinti eljárásnál alkalmazott, 3:1 és 1:1 közötti aránytól. Nyilvánvaló tehát, hogy a szóbanforgó szabadalmi leírás szerinti megoldás feltalálói nem foglalkoztak csonterősítő hatású gyógyászati készítmények kidolgozásával, a foszforsavas kalciumsót, illetve egy szerves kalciumsót kizárólag mint tabletták szabályozott hatóanyagleadását biztosító komponens, illetve mint csúsztatót alkalmazták.

A 4 596 574 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egereknél csontképződés kiváltására alkalmas implantátumot ismertet, amelyet úgy állítanak elő, hogy béta-trikalcium-foszfátot szarvasmarha csontvelőjéből nyert fehérjével kezelnek vizes közegben 24 órán át, majd liofilizálást végeznek. Nyilvánvalóan eltérő megoldással állunk szemben, hiszen szó sincs egy foszforsavas kalciumsó és egy szerves kalciumsó egyidejű, megadott kritikus arányokban való alkalmazásáról.

A teljesség kedvéért megemlítyük, hogy a geriátriában régóta alkalmaznak kombinációban vitaminokat, kalciumot és/vagy magnéziumot, így például magnézium-aszpartátot.

A nyomelemek jelentősége a sejtképzésben általában ismert. A csontsejtek képzésében is fontos szerepet kap mesterséges bevitelük. A korszerű főzési technika ugyanis a vas és rézédényeket (amelyek más fémeket is tartalmaznak) kiszorította, és a teflonedények térhódításával általában az esszenciális nyomelemek terén hiányállapot alakul ki a széles néprétegekben. Az osteoporosis betegségben pedig a kalcium és foszfor mellett a nyomelemek bevétele is szükségessé válik. Ugyanakkor a kalciumbevitel és a foszforpótlás aránya fontos,

mert a foszfát csökkenti a kalcium vizeletben történő kiválasztási mérlegét, de a magas foszfátbevitel már csonttrikulást okozhat (Jowsey, I: „Metabolic Diseases of Bone”, megjelent 1977-ben a W. B. Sanders philadelphiai kiadó gondozásában).

Célul tűztük ki a fentiekben ismertetett megoldások hátrányainak kiküszöbölését és olyan gyógyászati készítmény kidolgozását, amely az osteoporosis kezeléséhez szükséges összes lényeges elemet tartalmazza, ráadásul előállítása egyszerű és beadhatósága kifejezetten jó, azaz egyszerűen és könnyen beadható huzamosabb időn át anélkül, hogy szedése kellemetlenné váljon és ezáltal az osteoporosis kezelésénél elkerülhetetlen tartós szedést szívesen vállalják.

Felismertük, hogy a fenti célkitűzés biztosítható olyan, orálisan beadható gyógyászati készítményekkel, amelyek hatóanyagként szervesen kötött kalciumot és foszforsavval alkotott só formájában kötött kalciumot tartalmaznak 1:1 és 1:3 közötti tömegarányban.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás orálisan beadható, csonterősítő hatású gyógyászati készítmények előállítására, amelyek foszforsavas kalciumsót, szerves kalciumsót és adott esetben nyomelemeket tartalmaznak. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy hatóanyagként.

- (i) legalább egy gyógyászatilag elfogadható foszforsavas kalciumsót és
- (ii) a kalcium gyógyászatilag elfogadható szerves savakkal képzett vízoldható sói közül legalább egyet kalciumtartalom vonatkozásában 3:1 és 1:1 közötti tömegarányban,
- (iii) adott esetben vas-pentakarbonil segédanyagot és
- (iiii) adott esetben nyomelemként kobalt, mangán, réz, vas és cink közül legalább egyet szervesetlen só formájában

összekeverünk a gyógyszergyártásban az orálisan beadható készítmények előállításához szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal és önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk az így kapott keveréket.

A találmány szerinti eljárásban (i) komponensként előnyösen kalcium-hidrogén-foszfátot vagy trikálcium-foszfátot használunk, az (ii) komponensként használt sók közül leginkább a kalcium-laktát vagy kalcium-glükonát használata. Az (iii) komponensként vas-pentakarbonilt használunk, előnyösen 0,01–0,001 tömeg% mennyiségben. Nyomelemként előnyösen cink-szulfát-heptahidrátot, molibdén-kloridot, mangán-klorid-tetrahidrátot és réz(II)-szulfát-pentahidrátot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárásban hordozó- és/vagy egyéb segédanyagként az ilyen típusú készítmények előállításához szokásosan használt segédanyagokat használhatjuk. A találmány szerinti eljárással bármely, orálisan beadható gyógyászati készítményt, így például tablettákat, granulákat, bevonatos tablettákat, ostyás készítményeket előállíthatunk, a leginkább előnyösnek azonban a granulált készítményeket tartjuk. Ezek előállítása során például úgy járhatunk el, hogy a por alakú alapanyagokat összekeverjük, majd a már az ízanyagokat is tartalmazó granuláló folyadékkal teszta-

szerű masszát készítünk. Az így kapott masszát granuláljuk, majd 15–90 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen 35 °C-on szárítjuk. Az így kapott granulákat külső levegőtől védett csomagolású vagy neutrális gázzal töltött edényzetben tárolhatjuk felhasználásig. Az említett granulálási művelet során granuláló folyadékként használhatunk vizet, 10 tömeg%-os vizes poli-vinil-pirrolidon-oldat 40 térfogat%-os etanollal készült hígítását vagy 10 térfogat% és 90 térfogat% közötti mennyiségű etanolt tartalmazó vizes oldatokat. (Célszerűen 1:100 tömegarányban cukorral készített triturációt készítünk vas-pentakarbonillal, amelyből 0,01–0,001% alkalmazásával a szárítási idő 20%-kal csökken.)

A találmány szerinti megoldás főbb előnyeit a következő pontokban foglaljuk össze.

1. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményekben a kalcium olyan vízoldható, illetve lipoidoldható formában van jelen, hogy a gyomornedvben könnyedén oldódik, így nem jelentkezik mellékhatásként a székrekedés, ami – miként említettük – a korábban alkalmazott, por alakú készítmények legfőbb hátránya.
2. Minthogy a találmány szerinti eljárásban előállított készítmények nem tartalmaznak karbonát-aniont, nem jelentkezik a karbonátionoknak a gyomorban a gyomorsav hatására felszabaduló szén-dioxid következtében jelentkező puffasztó hatása.
3. Elsősorban a találmány szerinti eljárással előállítható granulált készítmények fogyasztása kellemes, mint-hogy jó ízű, könnyen nyelhető készítményekről van szó, így tehát a gyakran szükséges, hosszú hónapon át tartó kezelés sem kellemetlen a betegek számára.
4. Vas-pentakarbonil segédanyag alkalmazása 20%-kal csökkentheti a szárítási időt.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. Példa

I. Kompozíció

- | | |
|-------|-----------------------------------|
| 250 g | kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát |
| 250 g | kalcium-laktát |
| 0,1 g | vas-pentakarbonil |

II. Kompozíció

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 10 g | polivinil-pirrolidon |
| 1,36 g | szacharin-nátriumsó |
| 200 csepp | borsosmenta-olaj |
| 100 g-hoz szükséges mennyiségű | 96 térfogat%-os etanol. |

Az I. kompozíció poralakú komponenseit porcelán-mozsárban elkeverjük, majd a homogenitás biztosítása céljából VI-os számú szitán (lyukbőség: 0,32 mm, fonalak vastagsága 0,2 mm) átszitáljuk és ismételtlen összekeverjük.

A II. kompozíció komponensei közül 84,67 g 96 térfogat%-os etanolban feloldunk 10 g polivinil-pirrolidont, 1,36 g szacharin-nátriumsót és 200 csepp, normál cseppentővel cseppentett (4 g) borsosmenta-olajat.

A poralakú I. kompozíciót az oldat formájú II. kom-

pozícióval szobahőmérsékleten összegyúrjuk, majd a kapott téstaszzerű masszát V-ös számú szitán (lyukbő-
ség: 0,8 mm, fonalak vastagsága 0,5 m) granuláljuk. A
granulátumot 0,5 cm vastag rétegben tálcákra terítjük
és zárt térben áramoltatott levegővel 35 °C-on megszá-
rítjuk. A száraz granulátumot VI-os szitán ismételt
átszitáljuk a poralakú rész eltávolítása céljából.

A további példákban lényegében a fentiekben is-
mertetett módon járunk el, azonban az 5. példában a II.
kompozíció előállításánál a desztillált vízben oldjuk a
többi komponenst, illetve a 3., 6. és 14. példában az
V-ös szitán végzett osztályozással kapott granulátum-
hoz keverjük hozzá a III. kompozíciót.

2. Példa

I. kompozíció összetétele azonos az 1. példa szerin-
ti I. kompozícióéval, de tartalmazza még a következő
komponenseket:

20 mg réz(II)-szulfát-pentahidrát
5 mg cink-szulfát-heptahidrát
10 mg molibdén-klorid
20 mg mangán-klorid-tetrahidrát

A II. kompozíció megegyezik az 1. példa II. kom-
pozíciójával.

3. Példa

Megegyezik a 2. példa I. és II. kompozíciójával és a
III. kompozíció 1 g aszkorbinsavat is tartalmaz. A III.
kompozíciót szárazon keverjük a granulátumhoz.

4. Példa

Mindenben megegyezik az 1. példa szerinti I. és II.
kompozícióval, azzal az eltéréssel, hogy vas-pentakar-
bonilt nem tartalmaz.

5. Példa

I. Kompozíció összetétele azonos az 1. példa sze-
rinti I. kompozícióéval.

II. Kompozíció

100 g desztillált víz
10 csepp Polysorbat 20 (20 mól etilén-oxi-
dot tartalmazó szorbitán-monooleát)
1,36 g szacharin-nátriumsó
50 csepp tutti-frutti aroma

6. Példa

I. Kompozíció összetétele azonos az 1. példa sze-
rinti I. kompozícióéval.

II. Kompozíció

1,36 g szacharin-nátriumsó
50 csepp borsosmenta-olaj
10 csepp Polysorbat 20
100 g-hoz szükséges mennyiségű desztillált víz.

III. Kompozíció

50 g szorbit

7. Példa

I. Kompozíció

összetétele azonos az 1. példa szerinti I. kompozí-
cióéval.

II. Kompozíció

1,36 g szacharin-nátriumsó
50 csepp borsosmenta-olaj
100 g-hoz szükséges mennyiségű 40 térfogat%-os vi-
zes etanol.

8. Példa

I. Kompozíció

összetétele azonos az 1. példa szerinti I. kompozí-
cióéval.

II. Kompozíció

azonos az előző példák bármelyike szerinti kompo-
zícióéval.

Az így előállított zárólépésként elemiszerfestékkel
színezzük.

9. Példa

Az 1. példa szerinti granulátumhoz szárazon hozzá-
keverünk 0,5 g B₁-vitamint 5,0 g aszkorbinsavat és
2,0 g B₆-vitamint.

10. Példa

Az 1. példa szerinti kiszárított granulátumhoz
ugyancsak szárazon hozzákeverünk 5 g fenoltaleint.

11. Példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon já-
runk el, csak még járulékosan 10 g szorbitot adago-
lunk.

12. Példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon já-
runk el, de kalcium-hidrogén-foszfát helyett 200 g tri-
kalcium-foszfátot használunk.

13. Példa

Mindenben az 1. példában ismertetett módon já-
runk el, de kalcium-laktát helyett 250 g kalcium-glüko-
nátot használunk.

14. Példa

Mindenben megegyezik a 2. példa I. és II. kompo-
zíciójával és a III. kompozíció 2 g aszkorbinsav.

15. (Összehasonlító) Példa

Az összehasonlító vizsgálatok során a 2. példa sze-
rint készített kompozíciót (B jelű) hasonlítottuk össze a
gyógyászatban már eddig is széles körben orálisan al-
kalmazott, alábbi összetételű porkeverékkel (A jelű):

Kalcium-karbonát	250 g
Kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát	250 g
Magnézium-karbonát	47 g

1. Ízérzet összehasonlító vizsgálata

Az A jelű, kalcium-magnézium-foszfor tartalmú
port hosszú időn át, naponta 3 × 7 dózisban szedetik a
betegekkel. Nagyon lényegesnek találtuk, hogy a bete-
gek szívesen veszik-e be ezt a készítményt, vagy a
kiváltott undor még a várható gyógyhatás reményét is
legyőzi, és így a készítményt nem szedik a betegek.

Mivel a B jelű kompozíció jó ízű, és a gyógyszer formája granulátum, ezért 30 beteget választottunk ki azzal a szándékkal, hogy véleményüket megtudjuk a két különböző készítményről.

A vizsgálat menete: 20 napig felváltva az A, illetve a B jelű készítményeket szedték a betegek.

Eredmények:

A betegek véleménye szerint

	nagyon jó ízű	jó ízű	elviselhető ízű	rossz ízű
A jelű porkeverék	–	–	21	9
B jelű granulátum	26	3	1	–

II. A mellékhatások összehasonlító vizsgálata

A mellékhatásokat az I. vizsgálatban szereplő 30 vizsgálati személy regisztrálta.

A vizsgálati személyek által észlelt mellékhatások

	A jelű porkeverék	B jelű granulátum
Székrekedés	21	4
Gyomorpanasz	5	1
A por belélegzésétől fullasztó érzés, illetve köhögés	7	–
Egyéb	*	**

* 2 személynél a székrekedés olyan nagy mértékű volt, hogy 3 nap után csak beöntéssel volt rendezhető

** 1 személy nem szerette a mentol ízt

III. A gyógyszerbevitel módjainak összehasonlítása

	A jelű porkeverék	B jelű granulátum
Előzetesen vízzel keverve tudták csak bevenni	24	–
Szárazon bevehető, utána ittak folyadékot	6	30
Gyors ülepedés miatt csak veszteséggel volt bevehető	24	–

IV. A gyógyhatás összehasonlító vizsgálata

A vizsgálatban résztvevő személyek száma: 30

Életkor és nem szerinti megoszlás:

	nő	férfi
30–50 év	4	6
50 év felett	11	8

A vizsgálat technikai lebonyolítása:

Az A jelű porkeveréket és a B jelű granulátumot 2–2 hónapig kapták a betegek, és a kétféle gyógyszer között kéthavi gyógyszermentes szünetet iktattunk be.

A bevett gyógyszer mennyisége.

A jelű porkeverékből 3×7 g naponta = 21 g/nap

B jelű granulátumból 2×6 g naponta = 12 g/nap

A következő panaszok miatt szedték: deréktáji fájdalmak, időskori ízületi és gerinc fájdalmak.

	A jelű porkeverék	B jelű granulátum
Fájdalomcsökkentést 5 nap után észleltek	11	11
Fájdalomcsökkentést 5–12 nap után észleltek	9	16
Fájdalomcsökkenést nem tapasztaltak	10	3

A fájdalomcsökkenés mértékének vizsgálata:

	A jelű porkeverék	B jelű granulátum
Nem csökkent lényegesen	10	3
5–12 nap után jelentősen csökkent	8	14
Közepes mértékű csökkenés	12	13

V. Az oldékonyság összehasonlító vizsgálata gyomornedvet szimuláló közegben

500 ml-es főzőpohárba bemérünk az A jelű készítményből 1 g-ot, majd 35 °C-on keverés közben kis adagokban 0,1 n vizes sósavoldatot adagolunk, míg a készítmény maradéktalanul oldódik. Ehhez 120 ml 0,1 n vizes sósavoldatra van szükség. 500 ml-es főzőpohárba bemérünk a B jelű granulátumból 1 g-ot, majd hozzáadunk 20–30 ml vizet a vízdoldható komponensek oldására. Ezután 10 ml 70 térfogat%-os vizes etanolt adagolunk a granulálószer oldása céljából. Ezt követően 35 °C-on keverés közben megkezdjük kis adagokban 0,1 n vizes sósavoldat adagolását. A tökéletes oldódáshoz 30 ml 0,1 n vizes sósavoldatra van szükség.

Látható tehát, hogy a ásványi komponensek oldására az A jelű készítmény esetében közel négyszeres térfogatú 0,1 n vizes sósavoldatra van szükség.

16. (Összehasonlító) példa

Kettős energiájú röntgenabszorpciometriás méréseket végzünk a LUNAR cég Dexa rendszerű, NORLAND elnevezésű röntgensugaras denzitóméterével.

A kísérletek célja a kis csontsűrűség (BONE MINERAL DENSITY = BMD) növelése, illetve megállítása. A BMD-t g/cm²-ben adjuk meg.

A csontvesztés mértéke nem feltétlenül azonos minden helyen. Mi két helyet választottunk, az ágyéki csigolyákat és a combnyakcsontot.

A kompressziós csigolyatörésben szenvedőkön a lumbális gerinc BMD átlaga 0,83 g/cm² és combnyaké 0,70 g/cm², míg a combnyaktörötteknél az utóbbi átlaga 0,55 g/cm² körüli.

Két helyen mértünk a BMD értéket:

- 1.) az ágyéki gerinccsigolyáknál L1, L2, L3 és L4 régiókban,
 2.) a combcsontnyaknál.
 A mért értékeket a normális átlaghoz képest százalékban is kifejeztük az azonos korú, nemű és testsúlyú csoporthoz hasonlítva.

A mérések körülményei

A betegeket csonttritkulás gyanújakor a klinikai tünetek alapján választottuk ki.

Betegek száma: 23, ebből 22 nő, 1 férfi.

A betegek a kezelés alatt csontsűrűséget befolyásoló gyógyszert a vizsgálat tárgyát képező szeren kívül nem szedtek, és a táplálkozásban sem írtunk elő változtatást, és nem is változtattak a szokásaikon.

Mérési eredmények

Az alapmérések 1993. április és május hónapokban történtek. 6 hónapig a betegek a 2. példa szerinti kompozíciót kapták.

1993. november hónapi eredmények

(A csontsűrűség megállapítása százalékban az azonos korú, nemű, testtömegű átlagos lakossághoz viszonyítva történt.):

Az alapméréshez képest
 ágyécsigolyáknál mérve 0,12%
 combnyakban mérve 3,7%
 növekedést mutatott.

A következő hét hónap alatt 11 beteg az addig kapott 2. példa szerinti kompozíció helyett az alábbi összetételét kapták:

kalcium-karbonát 250 g
 kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát 250 g
 12 beteg pedig továbbra is a 2. példa szerinti kompozíció szerint készült granulátumot kapta.

Eredmény

Az ágyéki csigolyák csontsűrűsége a 11 vizsgált személynél átlagban 5,75%-kal csökkent. A combnyakban mért csontsűrűség átlagban a 11 vizsgált személynél 2,8%-kal csökkent.

A másik 12 személynél, akik továbbra is kapták a 2. példa szerinti kompozíciót,
 az ágyéki csigolyákban 4,82%-kal
 combnyakban 1,91%-kal

15 nőtt tovább a csontsűrűség.

A vizsgálatok kettős vak próbával készültek.

A továbbiakban a szerves és szervetlen vegyületek kötött kalcium és foszfor arányát megváltoztattuk, így a kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát 50 g
 kalcium-laktát 450 g
 összetételt alkalmaztuk 10 beteg esetében (II. csoport).

10 beteg (I. csoport) a 2. példa szerinti kompozíciót kapta.

25

A II. csoportnál

az ágyéki csigolyák csontsűrűsége 3,65%-kal csökkent,
 a combnyak csontsűrűsége 6,64%-kal csökkent,

az I. csoportnál

az ágyéki csigolyák csontsűrűsége 5,82%-kal nőtt,
 a combnyak csontsűrűsége 2,5%-kal nőtt.

1. táblázat

Kettős energiájú röntgenabszorpciometriás mérések
 Alapmérés (1993. április, május)

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
Sz. L.-né	67	0,87	75	90	0,99	101	114
Cs. Gy.-né	72	0,828	69	91	0,900	92	122
B. O.-né	65	1,065	86	90	0,920	88	90
K. P.-né	58	0,905	75	90	0,710	72	87
Cs. Gy.-né	76	0,970	80	102	0,713	73	94
B. J.-né	67	1,280	106	128	0,94	95	106
N. S.-né	69	0,86	73	82	0,89	90	102
R. E.	54	1,056	85	89	0,911	85	92
K. L.-né	64	0,86	75	92	0,84	84	99
M. P.-né	69	0,977	80	101	0,811	88	98
H. M.-né	58	0,690	63	70	0,764	78	90
P. F.-né	70	1,09	93	102	0,980	98	100
F. I.-né	63	1,120	93	110	0,918	93	107
F. A.-né	67	0,726	61	77	0,727	74	95
T. I.-né	59	0,798	65	84	0,727	74	94

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fia- talhoz viszo- nyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %- ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fia- talhoz viszo- nyítva	Azonos kor- nem t. súlyú átlaghoz viszo- nyítva %-ban
P. F.-né	61	0,90	75	90	0,80	80	101
Cs. I.-né	69	0,910	75	90	0,908	90	105
F. B.-né	62	1,00	83	95	1,02	105	110
V. F.-né	56	1,121	95	102	0,97	99	105
S. Gy. (nő)	49	0,779	64	89	0,660	72	87
B. Sz.-né	70	0,779	53	89	0,764	78	90
K. M.-né	67	0,900	75	90	0,84	84	99
P. B.-né	78	alapmérés nem volt			alapmérés nem volt		

X = 93,72

SD ±10,88

X = 99,41

SD ± 8,88

2. táblázat
6 hónap utáni mérés (1993. november)

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fia- talhoz viszo- nyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %- ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fia- talhoz viszo- nyítva	Azonos kor- nem t. súlyú átlaghoz viszo- nyítva %-ban
Sz. L.-né	67	0,92	79	95	0,988	101	115
Cs. Gy.-né	72	0,828	69	91	0,908	93	124
B. O.-né	65	1,095	94	113	0,891	91	102
K. P.-né	58	0,905	75	90	0,713	73	89
Cs. Gy.-né	76	0,977	81	103	0,723	74	95
B. J.-né	67	1,287	107	130	0,978	100	123
N. S.-né	69	0,88	73	83	1,008	103	118
R. E.	54	1,065	86	90	0,923	86	94
K. L.-né	64	0,978	82	100	0,787	80	100
M. P.-né	69	0,866	75	92	0,836	85	102
H. M.-né	58	0,792	66	75	0,764	78	90
P. F.-né	70	1,151	96	105	0,991	101	102
F. I.-né	63	1,121	93	110	0,926	94	108
F. A.-né	67	0,726	61	77	0,727	74	95
T. I.-né	59	0,816	68	87	0,773	79	102
P. F.-né	61	0,910	76	91	0,83	85	103
Cs. I.-né	69	0,915	76	92	0,911	93	109
F. B.-né	62	1,006	84	97	1,046	107	114
V. F.-né	56	1,141	95	104	0,971	99	105
S. Gy. (nő)	49	0,784	65	71	0,661	67	75
B. Sz.-né	70	0,658	55	69	0,753	77	98
K. M.-né	67	0,914	76	92	0,856	87	101
P. B.-né	78	0,627	64	82	0,855	71	89

X = 93

SD ± 14,17

X = 102,3

SD ± 11,64

3 táblázat
7 hónap utáni mérés (1994. június)
I. csoport

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
Sz. L.-né	67	1,054	88	106	0,948	98	112
Cs. Gy.-né	72	0,874	73	96	0,910	94	125
B. O.-né	65	1,187	99	119	0,831	85	95
K. P.-né	58	0,925	77	93	0,715	74	90
Cs. Gy.-né	76	1,001	83	106	0,722	75	96
B. J.-né	67						
N. S.-né	69	0,895	75	85	1,019	104	119
R. E.	54						
K. L.-né	64	0,979	82	101	0,851	87	109
M. P.-né	69	0,965	80	97	0,876	89	107
H. M.-né	58						
P. F.-né	70						
F. I.-né	63	1,132	94	111	0,937	96	111
F. A.-né	67						
T. I.-né	59						
P. F.-né	61						
Cs. I.-né	69						
F. B.-né	62						
V. F.-né	56	1,169	97	106	1,032	105	112
S. Gy. (nő)	49	0,799	67	73	0,690	70	79
B. Sz.-né	70						
K. M.-né	67						
P. B.-né	78	0,715	73	90	0,970	80	91

X = 98,58

SD ± 12,41

X = 103,80

SD ± 13,52

4. táblázat
7 hónap utáni mérés (1994. június)
II. csoport

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
Sz. L.-né	67						
Cs. Gy.-né	72						
B. O.-né	65						
K. P.-né	58						
Cs. Gy.-né	76						

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
B. J.-né	67	1,254	104	127	0,930	95	117
N. S.-né	69						
R. E.	54	1,067	85	89	0,909	84	92
K. L.-né	64						
M. P.-né	69						
H. M.-né	58	0,780	61	70	0,750	75	85
P. F.-né	70	1,089	93	102	0,981	101	102
F. I.-né	63						
F. A.-né	67	0,683	57	72	0,725	74	94
T. I.-né	59	0,793	66	84	0,777	79	102
P. F.-né	61	0,876	73	87	0,843	80	104
Cs. I.-né	69	0,823	69	97	0,979	100	107
F. B.-né	62	0,988	82	97	0,979	100	107
V. F.-né	56						
S. Gy. (nő)	49						
B. Sz.-né	70	0,652	54	69	0,668	68	87
K. M.-né	67	0,883	74	89	0,813	83	96
P. B.-né	78						

X = 88,09

SD ± 16,68

X = 99,54

SD ± 9,75

5. táblázat
7 hónap utáni mérés (1995. január)
1. csoport

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
Sz. L.-né	67	1,081	90	109	0,974	99	114
Cs. Gy.-né	72						
B. O.-né	65	1,262	105	126	0,935	95	108
K. P.-né	58						
Cs. Gy.-né	76						
B. J.-né	67	1,185	99	120	0,958	98	121
N. S.-né	69						
R. E.	54	1,083	87	92	0,911	85	93
K. L.-né	64						
M. P.-né	69						
H. M.-né	58						
P. F.-né	70						
F. I.-né	63	1,142	95	113	0,825	84	97
F. A.-né	67						

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
T. I.-né	59	0,835	70	94	0,749	76	100
P. F.-né	61	1,117	93	103	0,981	100	102
Cs. I.-né	69	0,862	72	87	0,881	90	105
F. B.-né	62	1,005	84	98	1,017	104	112
V. F.-né	56	1,132	94	102	1,013	102	111
S. Gy. (nő)	49						
B. Sz.-né	70						
K. M.-né	67						
P. B.-né	78						

X = 104,4

SD ± 12,55

X = 106,3

SD ± 8,53

6. táblázat
7 hónap utáni mérés (1995. január)
II. csoport

Név	Életkor	Ágyéki csigolyák			Combnyak		
		L ₂ -L ₃ BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban	BMD g/cm ²	Norm. átl. fiatalhoz viszonyítva	Azonos kor-nem t. súlyú átlaghoz viszonyítva %-ban
Sz. L.-né	67						
Cs. Gy.-né	72	1,010	84	107	0,767	74	101
B. O.-né	65						
K. P.-né	58	0,917	76	94	0,650	66	83
Cs. Gy.-né	76	0,907	76	90	0,767	75	101
B. J.-né	67						
N. S.-né	69	0,867	72	82	1,036	106	122
R. E.	54						
K. L.-né	64	0,962	80	100	0,734	75	94
M. P.-né	69						
H. M.-né	58						
P. F.-né	70	0,899	75	91	0,838	86	102
F. I.-né	63						
F. A.-né	67	0,683	57	72	0,721	73	93
T. I.-né	59						
P. F.-né	61						
Cs. I.-né	69						
F. B.-né	62						
V. F.-né	56						
S. Gy. (nő)	49	0,790	66	73	0,672	69	77
B. Sz.-né	70	0,638	53	67	0,684	70	90
K. M.-né	67						
P. B.-né	78	0,8150	68	85	0,569	58	74

X = 84,44

SD ± 11,759

X = 92,88

SD ± 14,63

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás csonterősítő hatású, orálisan beadható, gyógyászati készítmények előállítására, amelyek foszforsavas kalciumsót, szerves kalciumsót és adott esetben nyomelemeket tartalmaznak, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként

(i) legalább egy gyógyászatilag elfogadható foszforsavas kalciumsót és

(ii) a kalcium gyógyászatilag elfogadható szerves savakkal képzett vízzoldható sói közül legalább egyet kalciumtartalom vonatkozásában 3:1 és 1:1 közötti tömegarányban,

(iii) adott esetben vas-pentakarbonil segédanyagot és

(iiii) adott esetben nyomelemként kobalt, mangán, réz, vas és cink közül legalább egyet szervesetlen só formájában

5 összekeverünk a gyógyszergyártásban az orálisan beadható készítmények előállításához szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, és önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk az így kapott keveréket.

10 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (i) komponensként kalcium-hidrogén-foszfátot vagy trikálcium-foszfátot használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (ii) komponensként kalcium-laktátot vagy kalcium-glükonátot használunk.